

基础有机化学教学中烯烃的氧化反应

刘振兴*, 胡加恩, 程子石, 郝新奇*

郑州大学化学学院, 郑州 450001

摘要: 本文介绍了几类经典的, 但基础教学中没有展开详解的烯烃的氧化反应, 包括烯烃的环氧化、四氧化钌氧化、高锰酸钾氧化、臭氧氧化等反应。根据反应机理不同, 这些反应被分成三类分别讲述: 环氧化反应, 双羟化反应和氧化裂解反应; 每一部分内容均包含反应通式、机理、典型例子及拓展等。分类讲述有助于学生真正理解并掌握多种氧化反应的异同, 典型例子可以加强学生对氧化反应具体应用的理解。除此之外, 特在每类反应中加入拓展部分, 包括Sharpless环氧化/双羟化和最新发展的双键绿色氧化断裂反应。希望通过对这些反应的总结和拓展切实帮助学生掌握这类重要反应, 同时激发学生的科研兴趣, 勇于挑战科学前沿。

关键词: 有机化学; 烯烃; 氧化反应; 环氧化; 双羟化; 氧化裂解反应

中图分类号: G64; O6

Oxidation Reactions of Alkenes in Fundamental Organic Chemistry

Zhenxing Liu*, Jiaen Hu, Zishi Cheng, Xinqi Hao*

College of Chemistry, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China.

Abstract: This article explores several classic oxidation reactions of alkenes that are typically not thoroughly covered in foundational organic chemistry, such as epoxidation, osmium tetroxide oxidation, potassium permanganate oxidation, and ozonolysis. These reactions are categorized into three types based on their mechanisms: epoxidation, dihydroxylation, and oxidative cleavage. Each section includes the general reaction mechanism, typical examples, and extensions. This classification aids students in understanding the similarities and differences between various oxidation reactions, while the inclusion of typical examples enhances their comprehension of the practical applications of these reactions. Additionally, each category features an extension, including Sharpless epoxidation/dihydroxylation and the latest advancements in the environmentally friendly oxidative cleavage of double bonds. Through the summary and expansion of these reactions, this article aims to help students master these key reactions while fostering their research interests and encouraging them to engage with cutting-edge scientific challenges.

Key Words: Organic chemistry; Alkene; Oxidation reaction; Epoxidation; Dihydroxylation; Oxidative cleavage

烯烃氧化是一类重要的有机反应, 通过引入氧原子来改变烯烃的结构和性质。这种反应在有机合成中具有广泛的应用, 能够生成多种重要的化合物, 如环氧化合物、二醇和羰基化合物等。如图1所示, 含有环氧乙烷结构的念珠藻素-52是天然念珠藻素的改造, 具有良好的抗肿瘤效果^[1]; 含有邻位顺式二醇结构的苦马豆素是天然神经毒素^[2]; 含有醛基的香兰素则是广泛使用的香精^[3]; 这些化合物都可以通过烯烃的氧化作为关键步骤合成得到。然而这类反应在基础有机化学教学中存在一定

收稿: 2024-08-26; 录用: 2024-12-25; 网络发表: 2025-02-12

*通讯作者, Emails: liuzhenxing@zzu.edu.cn (刘振兴); xqhao@zzu.edu.cn (郝新奇)

基金资助: 郑州大学教学改革项目(2023ZZUJGXM68); 郑州大学课程思政教育教学改革示范课程(2024ZZUKCSZ024); 河南省2024年本科高校课程思政示范课程

的难度，这主要来源于烯烃氧化反应机理的复杂性、氧化产物的多样性和反应当中的选择性等问题^[4]。

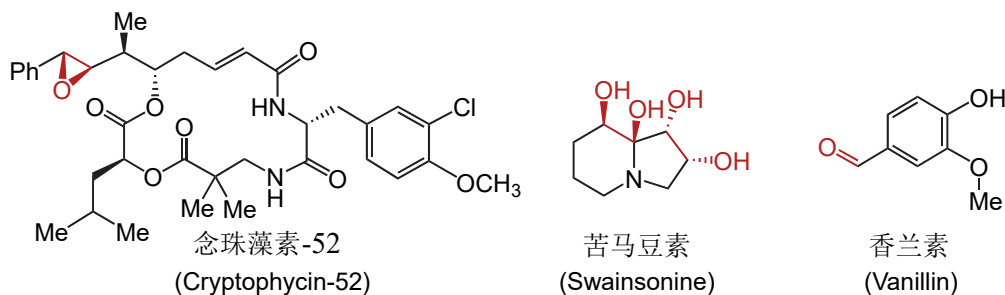


图1 含有烯烃氧化结构的代表性化合物

基于以上问题，本文根据反应机理，将基础有机化学中的氧化反应分为环氧化、双羟化和氧化裂解三类反应进行讲述。通过反应通式、机理解释和具体例子为烯烃氧化反应的理解和掌握搭建平台。为了进一步加深对反应的认识，本文对每一类型的反应均进行了拓展，特别是在反应选择性调控和开发符合绿色化学的氧化反应方面。

1 环氧化反应

烯烃环氧化反应是将烯烃分子中的碳碳双键转化为环氧化物的反应。反应产物是多功能中间体，可以进一步转化为各种有价值的化合物。这类反应常常利用过氧化物或过氧化氢等氧化剂，以过酸为例介绍其反应机理(图2)。在烯烃环氧化反应中，氧化剂首先和烯烃发生反应，经历环氧化合物过渡态，然后以协同机理生成相应的环氧化合物和羧酸^[5]，因此烯烃的顺反构型将反映到产物中(见典型例子)。实验室常用的环氧化试剂是过酸，过酸是由其相应的酸酐和高浓度过氧化氢制备而成。最常用的过酸为间氯代过氧苯甲酸(*meta*-chloroperoxybenzoic acid, *m*-CPBA)，是一种安全的结晶固体。过氧乙酸($\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$)由于便宜易得，也有较多应用(图2)。典型的例子是丁-2-烯的氧化：*(E)*-丁-2-烯(1)氧化得到外消旋体的环氧化合物3，*(Z)*-丁-2-烯(2)氧化则得到内消旋体环氧化合物4。环氧化合物的酸性条件下水解开环也是立体专一性的：3在酸性条件下开环得到内消旋的双醇5，4在酸性条件下开环得到外消旋的化合物6(图2)。该类反应在有机合成中应用很广，然而得到的化合物均无光学活性(无手性或者外消旋)。因此，这类反应的挑战之一在于是否有可能实现手性合成，得到对映纯的单一异构体？

自从20世纪60年代发生“反应停”事件以来，药物手性的研究在新药研发领域引起了极大关注^[6]。手性异构体在生物体中可能表现出截然不同的药理、药物动力学、代谢和毒理活性等。因此获得对映纯的异构体成为药物研发中的关键问题。在20世纪90年代之前，合成对映体纯的手性分子的大部分方法都不太适用于工业化生产。但是，催化剂基本概念的发展改变了这种状况，最成功的例子是美国化学家Karry B. Sharpless发展的一系列高度对映选择性的烯烃氧化反应，他也因此在2001年获得了他本人的第一次诺贝尔化学奖。第一个高度对映选择性的双键氧化过程是对上文所提反应的改良，特别适用于烯丙醇类化合物。该反应用过氧叔丁醇做氧化剂，四异丙基酞酸酯作为催化剂，以商业可得的天然酒石酸二乙酯(+)-diethyl tartrate)或其非天然镜像异构体(-)-diethyl tartrate)为手性配体(图2)^[7]。手性配体的作用是形成一个口袋，反应物只能以一种空间排列的方式进入。如图2中反应过渡态所示，手性配体、金属和底物形成的结构决定了过氧叔丁基中的氧只能从一面接近烯烃，从而得到单一的异构体。根据手性配体不同，反应可以高对映选择性地得到不同对映体，在药物合成中具有重要应用。值得一提的是，常州大学史一安教授发展的基于果糖的手性酮催化剂适用于各

种类型烯烃的环氧化，具有通用性。这一反应已经成为国际公认的重要人名反应，被称为“史环氧化反应”^[8]。

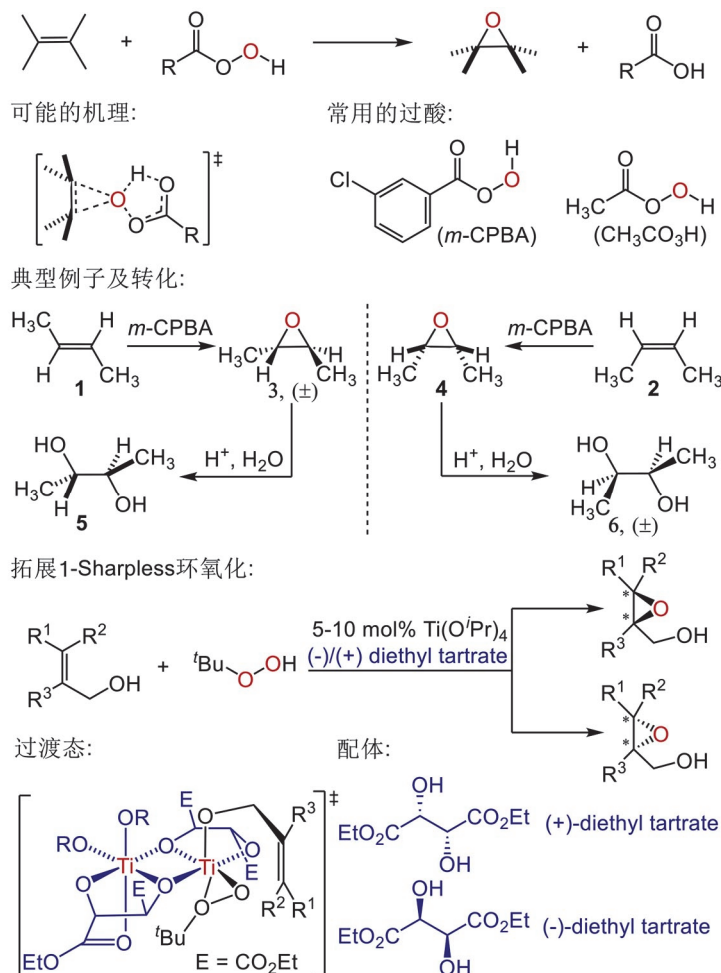


图2 烯烃的环氧化反应

2 双羟化反应

双羟化是将烯烃双键氧化为1,2-二醇的过程，常用的试剂包括四氧化锇和高锰酸钾。这个反应通过引入两个邻位的羟基来增加分子的官能团性和多样性，广泛应用于有机合成和药物化学中。四氧化锇和高锰酸钾与烯烃的反应过程类似，都是先形成环酯，随后开环得到顺式双羟化产物。以四氧化锇为例详细说明反应的机理：烯烃 π 键与四氧化锇首先发生协同的加成反应形成环状Os(VI)酯。这个过程可以看作是对烯烃的亲电进攻，两个电子由烯烃转移到锇原子上。五元环结构决定了四氧化锇中的两个氧原子只能够与烯烃的双键发生顺式加成。值得注意的是，在该反应中用到的高锰酸钾需要是稀的、冷的高锰酸钾溶液，在加热条件下或者浓的高锰酸钾可能继续氧化二醇得到氧化裂解产物，副产物较多(图3)。典型的例子是环己烯(7)与四氧化锇或高锰酸钾反应得到顺式1,2-环己二醇(8)，该产物在高锰酸钾继续作用下(加热或者用浓高锰酸钾)会生成开环产物己二酸(9) (图3)。

对于该类反应，Sharpless教授利用与之前发展不对称环氧化相同的原理，实现了对映选择性的四氧化锇催化烯烃的双羟化反应(图3)。手性配体是基于天然生物碱金鸡纳的胺类化合物，其中一种胺是二氢奎宁，如图3所示，以二聚体的形式添加在反应中^[9]。反应原理是通过中心金属将手性配体

拉近到烯烃底物, 利用手性配体的诱导作用实现对烯烃的面选择性加成, 得到对映纯的锇杂五元环, 随后五元环裂解得到手性的顺式邻位二醇。这个反应中的四氧化锇是催化量的, 需要外加入氧化剂铁氰酸钾。在此基础上, Sharpless教授还发展了烯烃的不对称羟胺化反应, 进一步丰富了烯烃的不对称氧化反应类型, 大大促进了对映纯化合物的制备和应用^[10]。这些顺式邻位二醇和醇胺化合物是构建具有生物活性的天然产物和药物结构的重要分子模块。

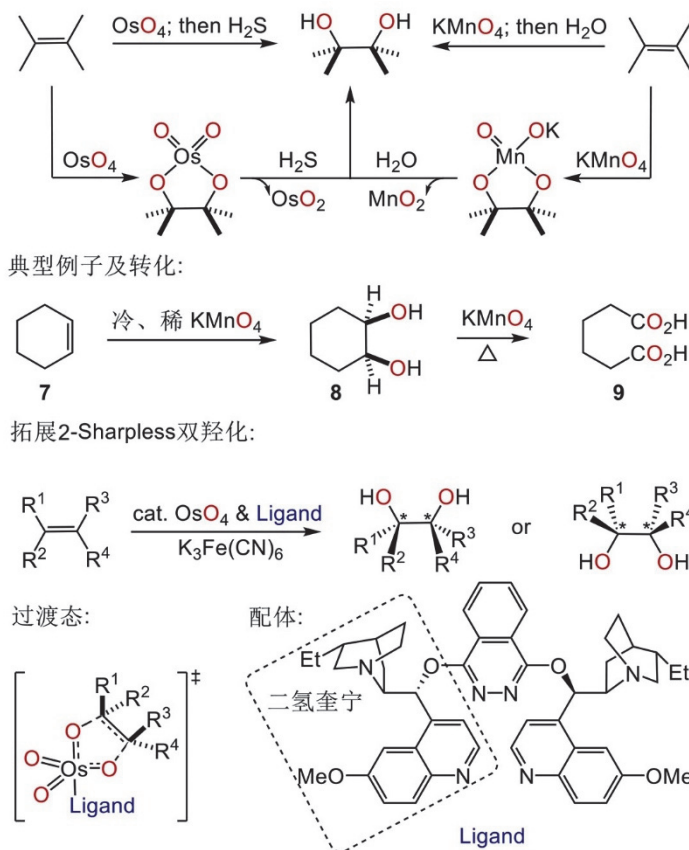


图3 烯烃的双羟化反应

3 氧化裂解反应

氧化裂解反应是将烯烃双键彻底裂解生成羰基化合物(如醛和酮)的过程, 最常用的试剂是臭氧。这个反应常应用于复杂分子的降解分析和精细化学品的合成, 在化合物结构鉴定中也有应用。臭氧裂解反应通常分为两个阶段: (1) 臭氧化阶段, 臭氧与烯烃发生环加成反应得到一级臭氧化物(I), 随后(I)重排得到更稳定的二级臭氧化物(II); (2) 臭氧化物II随后在还原等条件下裂解生成羰基化合物(图4)。典型的例子是(Z)-3-甲基-戊-2-烯先与臭氧反应后在锌粉还原条件下得到丁-2-酮(11)和乙醛(12) (图4)。

尽管臭氧裂解是一种很有用的反应, 臭氧本身是一种强氧化剂, 有毒且具腐蚀性, 往往需要原位制备, 反应应在通风良好的地方进行, 并采取必要的安全措施。另外, 臭氧化物中间体(I, II)不稳定, 需要快速进行处理, 避免危险。因此, 发展更为安全的符合绿色化学的烯烃氧化裂解反应非常有必要。2022年, 亚琛工业大学的Daniele Leonori课题组^[11]和纽约大学的Marvin Parasram课题组^[12]分别报道了光驱动硝基芳烃氧化裂解烯烃得到羰基化合物的反应。其关键过程是硝基芳烃在紫光照射条件下生成激发态, 随后经历系间窜越得到双氧自由基, 并与烯烃发生(3+2)环化得到氮杂臭氧化

物(III)。该氮杂臭氧化物(III)相比于臭氧化物(I)和(II)更为稳定，反应中用到的硝基芳烃均是商业可得，这些优点使得该反应更具实用性，也更符合绿色化学的要求。除了发展臭氧化的替代反应，德克萨斯农工大学的Andy A. Thomas课题组最近实现了首例臭氧氧化烯烃的顺式双羟基化反应，可以绿色安全地实现多种顺式、反式、末端烯烃的双羟基化。反应的亮点在于发现低温条件下(-116 °C)，一级臭氧化合物(IV)有一定的稳定性。加入异丙基溴化镁可以捕获该中间体并开环得到烯烃双羟基化产物。该反应另辟蹊径，将一级臭氧化合物作为反应试剂使用，实现了多种烯烃的顺式双羟基化反应。此外，该方法还可以与连续流化学结合，避免过氧化物的积累，小规模地实现相关小分子药物的制备^[13]。

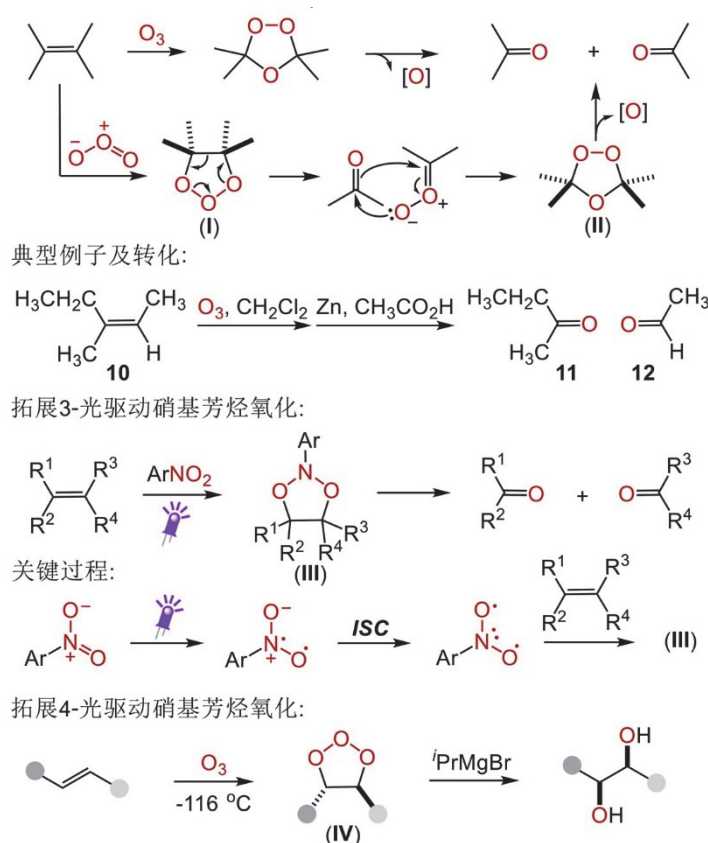


图4 烯烃的氧化裂解反应

4 结语

烯烃是有机化学世界中最重要的化合物之一，尤其是乙烯，可以作为衡量一个国家化工水平的标准。烯烃的反应也广泛地发生在实验室和生物体中，因此熟练地掌握它们是很有必要的。烯烃的氧化反应又是其中的重难点，准确地掌握反应的机理是熟练运用的前提，并且对学生从根本上理解反应的发生有重要的意义。因此，需要重视机理的讲解，从而让学生准确全面地认识相关理论和概念。随着有机化学的蓬勃发展以及国家教育部对基础学科教学的重视，教学内容的更新和拓展越来越受到重视。希望本文对有机化学教材改革和课堂教学有所帮助。

参考文献

[1] Liang, J.; Moher, E. D.; Moore, R. E.; Hoard, D. W. *J. Org. Chem.* 2000, 65 (10), 3143.

- [2] Mushtaq, A.; Zahoor, A. F.; Bilal, M.; Hussain, S. M.; Irfan, M.; Akhtar, R.; Irfan, A.; Kotwica-Mojzych, K.; Mojzych, M. *Molecules* **2023**, *28*, 2722.
- [3] 郭茂道. 香料香精化妆品, **1991**, No. 2, 34.
- [4] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学(上册). 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2016.
- [5] Bach, R. D.; Canepa, C. D.; Winter, J. E.; Blanchette, P. E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (15), 5191.
- [6] 章伟光, 张仕林, 郭栋, 赵楠, 于腊佳, 章慧, 何裕建. 大学化学, **2019**, *34* (9), 1.
- [7] Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (18), 5974.
- [8] 冯向青, 杜海峰. 大学化学, **2022**, *37* (1), 2112014.
- [9] Jacobsen, E. N.; Markó, I.; Mungall, W. S.; Schroder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (6), 1968.
- [10] Li, J.; Chang, H.-T.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35* (4), 451.
- [11] Ruffoni, A.; Hampton, C.; Simonetti, M.; Leonori, D. *Nature* **2022**, *610*, 81.
- [12] Wise, D. E.; Gogarnoiu, E. S.; Duke, A. D.; Paolillo, J. M.; Vacala, T. L.; Hussain, W. A.; Parasram, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 15437.
- [13] Arriaga, D. K.; Thomas, A. A. *Nat. Chem.* **2023**, *15*, 1262.